Aus der otolaryngologischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *E. Lüscher*

Die Behandlung des Heuschnupfens mit Privin-Ciba

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
HERMANN FREDENHAGEN
von Basel

1944
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546712_0012

Aus der otolaryngologischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *E. Lüscher*

Die Behandlung des Heuschnupfens mit Privin-Ciba

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
HERMANN FREDENHAGEN
von Basel

1944
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. *E. Lüscher*

Tag der Promotion: 10. Juli 1943

Erweiterter Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
74. Jahrgang 1944, Nr. 11, Seite 287

Das Heufieber ist ein in der Schweiz sehr weitverbreitetes Leiden. Nach den Untersuchungen von *Rehsteiner* (zit. bei *Urbach* [29]) leiden von der ländlichen Bevölkerung 0,13%, von der städtischen 0,8% an dieser jährlich wiederkehrenden Plage. Während vieler Wochen sind diese Leute, unter welchen nach allgemeiner Anschauung die Intellektuellen einen hohen Prozentsatz ausmachen, in ihrem Allgemeinbefinden und in ihrer Arbeitslust oft erheblich reduziert. Die meisten dieser Heufieberkranken haben die verschiedensten Mittel zur Bekämpfung des Leidens ausprobiert, und die große Zahl der empfohlenen Behandlungsmethoden beweist zur Genüge, daß ein für alle Pollenallergiker wirksames Mittel vorderhand nicht existiert.

Das Ziel der Heufieberbehandlung bleibt die antiallergische Umstimmung des Körpers, die allein das Uebel von Grund auf zu beseitigen vermag. Die maßgebenden Autoren (*Hansen*, *Kämmerer*, *Urbach*) beschäftigen sich auch fast ausschließlich mit der kausalen Therapie. Ihre Mitteilungen zeigen jedoch, daß die Ergebnisse der ursächlichen Therapie bisher nicht voll zu befriedigen vermochten. So ist es auch heute noch berechtigt, systematische Untersuchungen über eine rein symptomatische Heufieberbehandlung anzustellen, worüber bisher wenig publiziert wurde. Auf der Suche nach einer solchen Therapie werden in der vorliegenden Arbeit Versuche mit einem neuen gefäßaktiven Stoff, Privin, beschrieben.

In der Literatur sind zur Behandlung des Heufiebers folgende Methoden angegeben:

A. Allgemeintherapie:

1. Vermeidung der Exposition: Meiden blühender Wiesen, Aufenthalt im Hochgebirge oder auf einer Insel während der Zeit der Gräserblüte, Arbeit und Schlaf bei geschlossenen Fenstern (*Läscher* [20], *Storm van Leeuwen* [26], *Urbach* [28 und 29]).

2. Prophylaxe: Abhärtung des Körpers (*Preßburger* [22]), Calcium, Natriumthiosulfat, Detoxin (*Urbach* [29]).

3. Herabsetzung der allergischen Bereitschaft durch purinarme Diät (*Kämmerer* [17], *Storm van Leeuwen* [26]) oder Rohkost (*Urbach* [29]), medikamentös durch Thiocalcium (*De Gunten* [8]) und Afenil (*Wirtz* [30]); durch vegetative Umstimmung: Bellergal, Ephedrinpräparate etc.

4. Spezifische Desensibilisierung: Durch Zufuhr von Antigen in steigender Dosierung werden die freien Antikörper im Blut vermehrt. Diese binden dann einen großen Teil des im Anfall durch die Nase eintretenden Antigens. Dadurch werden die zellständigen Antikörper, die allein allergische Symptome auslösen können, am Eingehen einer Reaktion verhindert. Es können mono- oder polyvalente Pollenextrakte Verwendung finden (z. B. Helisen). Besser sollen individuell zusammengesetzte Extrakte wirken, ausgewählt nach positiven Kutanreaktionen. Die Anwendung kann erfolgen präsaisonal (Beginn mit den Injektionen Anfang Februar), kosaisonal (wegen vermehrter Gefahren infolge rascherer Erhöhung der Dosen am sichersten unter Kalziumschutz durchzuführen) oder perenniell. Bei der letzten Anwendungsart findet das ganze Jahr hindurch, in regelmäßigen Abständen, eine Zufuhr von Antigen statt. Es sollen damit nach einigen Jahren der Behandlung Dauerheilungen vorkommen. Alle übrigen spezifischen Desensibilisierungen halten nur für eine Saison an. Die Erfolge schwanken zwischen 60% und 80% (*Urbach* [29], *Wirtz* [30]). Nach *Gutmann* (zit. bei *Wirtz* [30]) schützt allerdings die Desensibilisierung nicht vor der Erkrankung, sie setzt nur die Reizschwelle herab.

Eine weitere Art der spezifischen Desensibilisierung ist die Behandlung mit Sera vorbehandelter Pferde oder mit Sera von Rindern, die mit blühenden Gräsern gefüttert wurden (z. B. Graminol, Pollantin). Bei diesen Behandlungsarten werden 50—60% gute Resultate gemeldet (*Storm van Leeuwen* [26]).

5. Desallergisierung nach *Urbach* (28, 29): Durch perorale Zufuhr von aufgeschlossenen Gräsersamen werden die aktiven, vom Körper gebildeten, zellständigen Antikörper abgesättigt, resp. es wird ihre Bildung verhindert. Der Körper muß während der Dauer der Behandlung ständig unter der Wirkung des Mikroschocks gehalten werden (Polysemin, Polyfrumin, Polyflorin). Es soll nach einmaliger, 4wöchentlicher Behandlung eine dauernde Desallergisierung zu erreichen sein. *Urbach* (29) meldet 75% beschwerdefrei, 21% wesentlich gebessert; *Hartmann* (11, 12) berichtet 70% gutes Resultat.

6. Unspezifische Desensibilisierung: durch parenterale Zufuhr von Pepton, Tuberkulin, Milch, Eigenblut, Forapin, Eigenharnproteosen, arteigenen Colibakterienvakzinen (*Kämmerer* [17], *Storm van Leeuwen* [26], *Urbach* [29]), durch intrakutane Applikation von Aminosäuren (Tryptophan und Histidin), wobei Heilung nur für 1 Saison beobachtet wurde (*Lenormont* [19]), mittels Torantil (*Ertl* [6]).

7. Durch hormonale Umstimmung: Thyreoidin (*Kämmerer* [17], Parathormon (*Urbach* [29]), Quotienin (= Adrenalin + Hypophysin + Nebenschilddrüsenhormon) (*Kämmerer* [17]).

8. Bekämpfung des Anfalles durch vegetativ wirkende Pharmaka: Adrenalin, Ephedrin, Sympathol, Bellafolin, Bellergal, Eupaverin (*Preßburger* [22]), Asthmolysin (*Storm van Leeuwen* [26]), Asthmaglandol (*Wirtz* [30]), Pilokarpin (*De Gunten* [8]) etc., durch zentral wirkende Mittel: Mo-Atropin (*Wirtz* [30], Brom, Barbitursäurepräparate (*Undritz* [27]), durch Salvamin (Gallussäurepräparat) (*Kämmerer* [17]) und Aspirin (*Wirtz* [30].

B. Lokaltherapie:

1. Operative Methoden: Resektion der unteren Nasenmuschel oder des Septum nasi bringen so wenig günstige Resultate wie die Aetzung der Nasenschleimhaut mit Trichloressigsäure (*Urbach* [29].

2. Symptomatische Therapie: Torantil: Einsprayen einer 2%igen, wäßrigen Lösung in die Nase brachte nach *Ertl* (6) an einem Versuchs-

material von nur 5 Patienten gute Ergebnisse. Im übrigen wird vor allem die Instillation einer 3%igen Ephedrinlösung in Nase und Auge empfohlen (*Francke* [7], *Kämmerer* [17], *Lüscher* [20], *Urbach* [28]); Promucin (Ephedrin und Gomenolöl) soll eine verlängerte Wirkungsdauer besitzen (*Spichtin* [25]). Ferner finden sich erwähnt Adrianol-Emulsion, Salben mit Ephedrin und anästhesierenden Substanzen (Rhinoculin, Bronchovydrin) (*Undritz* [27]). Zur Befreiung der Atmung soll Xylidrin (Diaryldimethylamonomethylkarbinol) günstig wirken; Resultate sind keine beschrieben (*Undritz* [27]). *De Gunten* (8) empfiehlt Neopankarpin, ein Pilokarpinderivat, zur Heuschnupfenbehandlung und hat in 15 Fällen mittels endonasaler Instillation günstige Resultate erzielt.

Die Symptomatologie des Heufiebers wird beherrscht durch starke allergische Reaktionen der Schleimhäute, vor allem der Nase und der Konjunktiva. In der Nase tritt eine starke Schwellung der Mukosa ein, die die Nasenatmung oft vollständig verunmöglicht. Dazu kommt eine fast unstillbare Rhinorrhoe. Das Sekret ist sehr dünnflüssig, fast wäßrig. Es unterscheidet sich damit stark vom Sekret bei einer banalen Rhinitis. Dicker Schleim und Eiter treten nie auf. Höchstens am Morgen nach dem Erwachen muß eingedicktes Sekret, das die Nase völlig auszufüllen pflegt, entfernt werden. Durch diese Erscheinungen wird die Nasenatmung oft verunmöglicht und der Schlaf gestört. Dazu kommt ein Niesreiz, der zu den gehäuften Niesattacken der Pollenallergiker führt. Die Konjunktivalschleimhaut beantwortet das Eindringen der Allergene mit einer starken Injektion, Tränenfluß, heftigem Jucken und Brennen. Seltener sind Kitzelgefühl im Rachen, Bronchitis, Anfälle von Asthma bronchiale oder Quinckesches Oedem. Allgemeinbefinden und Arbeitslust sind erheblich beeinträchtigt, stärker als dies z. B. bei einer banalen Konjunktivitis oder auch bei einem Erkältungsschnupfen der Fall ist. Das vegetative Gleichgewicht ist, wie bei den meisten allergischen Krankheiten, im Sinne der Vagotonie gestört.

Die Dauer des Heufiebers ist individuell verschieden und variiert auch nach der Landesgegend und dem Jahr. Meist dauert die Heufieberperiode 1—2 Monate. Der Beginn hängt vom Eintritt der Gräserblüte ab und fällt z. B. in Basel meist in die Zeit zwischen dem 10. und 15. Mai; im Mittelland beginnt sie ca. 10 Tage später, im Alpengebiet anfangs Juli, wenn sie im Tiefland abklingt. Wenn also der Allergiker seine Ferien im Juli im Engadin antritt, kann er das Heufieber ein zweites Mal durchmachen. Allerdings dauert die Blütenperiode in den Alpen nur ca. 3 Wochen. Es ist auch interessant festzustellen, daß bei verschiedenen Pollenallergikern derselben Gegend die Symptome im Frühjahr an ein und demselben Tag einsetzen. Schönes Wetter und Wind begünstigen die Erscheinungen. An solchen Tagen bietet auch der Aufenthalt bei geschlossenen Fenstern keinen Schutz vor heftigsten Symptomen. Direkte

Sonnenbestrahlung und Zugluft wirken verstärkend, Schatten allein bringt bereits eine gewisse Linderung. Auto-, Velo- und Bahnfahrten stellen eine starke Belastung dar. Günstig war z. B. eine Saison, in welcher während der Gräserblüte alle paar Tage ein Gewitter mit Platzregen losbrach. Es wurden dadurch die Pollen weggeschwemmt. Bis sich die Pflanzen wieder erholt hatten, sorgte ein neuer Platzregen dafür, daß die Pollen nicht in die Luft gelangen konnten. So hatten trotz schönen Wetters die Heufieberkranken übereinstimmend in der Hauptheufieberperiode nur geringgradige Beschwerden.

Die Symptome von seiten der Nasen- und Bindehautschleimhaut sind einer lokalen Behandlung auf einfache Weise zugänglich. Sollte es dieser Behandlung möglich werden, gerade diese Symptome zu unterdrücken, so hätte das Heufieber seine Schrecken verloren. Die symptomatische Therapie hat aber nur ihre Berechtigung, wenn es eine kausale nicht gibt, oder wenn diese nicht voll zu befriedigen vermag. Für die Bekämpfung des Heufiebers hat sich die kausale Therapie (spezifische und unspezifische Desensibilisierung, Desallergisierung) deshalb noch nicht durchsetzen können, weil die Behandlung meist beschwerlich und kostspielig ist, wobei die Erfolgschancen bei 70% liegen. Die Dauer der Behandlung beträgt oft viele Monate, wobei der Prozeß in den meisten Fällen jährlich wiederholt werden muß, da Dauererfolge selten sind.

Die meisten symptomatisch wirkenden Heufiebermittel sind Substanzen, die gefäßverengernd wirken, wie z. B. das Ephedrin. Durch die Gefäßkontraktion wird eine Abschwellung der Mukosa erreicht, welche der durch den Reiz der Allergene entstandenen Hyperaemie entgegenwirkt. Ueberdies wird durch die Gefäßkontraktion die Antigenresorption erschwert. Die Stoffe der Ephedrinreihe bekämpfen ferner das im Sinne der Vagotonie gestörte Gleichgewicht. Sympathikotonische Substanzen (Adrenalin und seine Derivate), wie übrigens auch Dämpfer des Vagus (z. B. Bellafolin), müssen deshalb eine günstige symptomatische Wirksamkeit entfalten. Es lag daher nahe, den neuen gefäßkontrahierenden und adrenergisch wirkenden Stoff aus der Imidazolreihe, Privin, zur Therapie des Heufiebers heranzuziehen, nachdem bereits günstige Resultate aus der Rhinologie und Ophthalmologie bekannt geworden waren (*Hild* [14], *Baer* [2], *Babel* [1]).

Es müssen an ein symptomatisch wirkendes Heuschnupfenmittel folgende Forderungen gestellt werden:

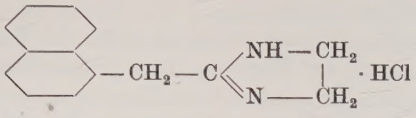
1. Es soll eine möglichst rasch einsetzende und lang anhaltende, möglichst vollkommene Beschwerdefreiheit erreicht werden.

2. Es sollen keine unangenehmen oder schädlichen Neben- oder Nachwirkungen auftreten.

3. Das Mittel soll bei einem möglichst hohen Prozentsatz der Pollenallergiker wirksam sein.

4. Die Anwendungsweise soll einfach sein.

Im Jahre 1941 publizierten *Meier* und *Müller* (21) pharmakologische Ergebnisse mit einem neuen gefäßaktiven Stoff aus der Imidazolreihe, der unter dem Namen Privin (Ciba) im Handel ist. Privin besitzt folgende Strukturformel:



Es ist eine kristallisierte, farblose Substanz, die in Wasser und physiologischer Kochsalzlösung zu ca. 10% löslich ist. Sie ist in wäßriger Lösung im Gegensatz zu Adrenalin dauernd haltbar, gegen Luft und Licht unempfindlich und durch Kochen sterilisierbar. Die Wirkung auf isolierte Gefäße wurde am isolierten Kaninchenohr geprüft. Die Wirkung ist adrenalinähnlich, hält jedoch bei gleicher Intensität wesentlich länger an. Bei lokaler Anwendung auf Schleimhäuten wird in 2—3 Minuten eine starke Anämisierung erreicht, die ca. 2 Stunden anhält (Lösung 1 : 1000). Der Blutdruck wird durch Privin bei intravenöser und subkutaner Anwendung gesteigert, während rektale und lokale Applikation auf Schleimhäuten keine Steigerung beobachten lassen. Im Auge ruft Privin eine ganz unbedeutende Mydriasis hervor, die aber nur durch hohe Dosen erreicht werden kann. Nach *Babel* (1) wird der intraokulare Druck bei den meisten Versuchspersonen nicht beeinflußt, während andere mit einer mittelgradigen Hypotonie reagieren. Die Toxizität ist viel geringer als die des Adrenalin. Nach lokaler Applikation tritt keinerlei reaktive Hyperämie ein, Schleimhautreizungen oder Gewöhnung konnten selbst nach sechsmonatiger, täglicher Anwendung nicht festgestellt werden (*Hild* [14]). Für weitere Einzelheiten sei auf die Arbeit von *Meier* und *Müller* verwiesen.

Die im Handel befindliche Privinlösung in der Verdünnung 1 : 1000 findet zur lokalen Applikation auf den Schleimhäuten der Nase und der Konjunktiva Verwendung. Bei auftretenden Symptomen in der Nase werden bei leicht nach rückwärts gebeugtem Kopf in jedes Nasenloch der vorher schonend geputzten Nase mit der Pipette einige Tropfen Privin instilliert. Nun wird der Kopf stark vornüber gebeugt (z. B. über eine Stuhllehne, günstig auch in sitzender Stellung auszuführen), wobei der Kopf langsam um seine vertikale Achse hin und her gedreht werden soll. Es empfiehlt sich, während der ganzen Prozedur kurz abgehackt durch die Nase ein-

und durch den Mund auszuatmen. Durch diese Anwendungsweise, die sich rasch erlernen läßt, wird eine optimale Verteilung der Lösung in der Nase erreicht, und es gelangt die Substanz auch bis in die obersten Partien der Nase. Bei richtiger Anwendung ist es fast ausgeschlossen, daß die Lösung in den Rachen gerät. Sollte bei zu starker Rhinorrhoe die Lösung vor dem Wirkungseintritt wieder ausgeschwemmt werden, so empfiehlt sich das Einlegen kleiner, Privin-getränkter Wattetampons. Nach einigen Minuten können diese wieder entfernt werden.

Die Anwendung erfolgt jedesmal, wenn die Nase verstopft ist oder stark sezerniert, bei Niesreiz, dann prophylaktisch vor Auto-, Velo- oder Bahnfahrten oder vor dem Durchqueren freien Geländes. Empfohlen wird auch die prophylaktische Privinbehandlung der Nase vor dem Schlafengehen, auch wenn zu diesem Zeitpunkt kein Allergenreiz vorhanden ist. Es wird dadurch die Nasenatmung oft für die ganze Nacht freigehalten und damit ein ruhiger Schlaf ermöglicht.

Die Behandlung der Augen gestaltet sich derart, daß beim Blick nach oben je 1—2 Tropfen Privin in die Konjunktivalsäcke instilliert werden. Die Anwendung ist empfohlen bei jedem Reiz der Bindehäute, dann vorbeugend im gleichen Sinne, wie es oben bei der Nase genauer beschrieben wurde. Durch abendliche, vorbeugende Behandlung kann das Verkleben der Augen während der Nacht verhindert werden.

Um zuverlässige Resultate über ein symptomatisch wirksames Heufiebermittel zu erhalten, schien es mir die einzig mögliche Methode zu sein, Fragebogen zu versenden. Da die Intensität der Pollenallergie oft von Tag zu Tag wechselt, erlaubt allein die fortgesetzte Anwendung des Mittels unter verschiedenen Bedingungen ein verwertbares Urteil.

Es kann mit Sicherheit vorausgesetzt werden, daß der Heufieberkranke jedem neuen Mittel sehr kritisch gegenübersteht. Ferner ist zu berücksichtigen, daß es viele Mittel gibt, die dem einen Linderung verschaffen, während sie dem andern gar nichts helfen. Zur Erlangung zuverlässiger Resultate muß die Anwendungsweise eine gleichmäßige sein. Um dies zu erreichen, wurde allen Versuchspersonen eine genaue Anwendungsvorschrift mitgegeben.

Der Fragebogen stellte im ersten Abschnitt genaue anamnestische Fragen: erbliche Belastung, Frage nach dem Alter, in welchem die ersten Erscheinungen beobachtet wurden, jährliche Dauer der Symptome, ungünstigste Tageszeit, andere allergische Krankheiten, Symptomatologie und bisherige Behandlungsmethoden. Im zweiten Abschnitt folgten die Fragen nach den Ergebnissen der Privin-

behandlung, genau unterteilt nach den verschiedenen Anwendungsweisen. Die Frage nach der Beurteilung des Erfolges (allgemeine Besserung nach einigen Behandlungstagen, Fortschritt gegenüber bisheriger Therapie) schloß den Bogen ab. Die Beobachtungszeit betrug einige Wochen.

An 51 mir als zuverlässig genannte Personen wurden Fragebogen und Privin versandt, welch letzteres mir von der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel freundlichst zur Verfügung gestellt wurde. Ich erhielt im ganzen 34 ausführliche Antworten, darunter von 21 Akademikern. 10 Personen konnten das Mittel nur ungenügend beurteilen, da sie in der Versuchsperiode zu schwachen Heuschnupfen hatten oder mit fortschreitendem Alter nur noch wenig unter dieser Plage zu leiden hatten. Von 7 Personen war keine Antwort zu bekommen.

Aus der Anamnese der 34 Versuchspersonen wurden folgende Resultate gewonnen:

1. Vererbung in direkter Linie in 22 Fällen.

2. Kombination mit andern allergischen oder vegetativen Erscheinungen: 13, und zwar je 7 Fälle von Ekzem und Nahrungsmittelidiosynkrasie, je 4 von Urtikaria, Akroasphyxie und Pernionen, 2 von Migräne.

3. Die Erscheinungen des Heufiebers begannen im

4.—6. Lebensjahr: 6	13.—16. Jahr: 10	27. Jahr: 1
7.—8. Lebensjahr: 4	17.—18. Jahr: 3	40. Jahr: 1
10. Lebensjahr: 2	20.—21. Jahr: 6	

4. Der Heuschnupfen dauert jedes Jahr 4 Wochen lang in 8 Fällen, 5—6 Wochen in 12 Fällen und 7—8 Wochen in 14 Fällen. Als unangenehmste Tageszeit wird der Morgen und der Abend empfunden, viele melden besonders unangenehme Erscheinungen bei schwülem Wetter und vor Gewittern.

5. Als ihre Symptome geben an:

34 einen heftigen wäßrigen Nasenfluß mit verstopfter Nasenatmung,
33 beständigen Niesreiz,
30 Konjunktivitis und Augenbrennen,
28 Rachenkitzeln,
26 starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und der Arbeitslust,
23 Tränenfluß und Lichtscheu,
19 Schwellung der Augengegend bis zum Quinckeschen Oedem,
19 verklebte Augen am Morgen beim Erwachen,
18 gestörten Schlaf wegen behinderter Nasenatmung,
12 Asthma bronchiale,
6 Migräne.

Einzelne melden Bronchitis, Heiserkeit, Pharyngitis, Fieber, Ohrenkitzeln und Kopfschmerzen.

6. Aus der folgenden Tabelle ist die bisherige Behandlungsweise der Versuchspersonen und ihr Erfolg ersichtlich:

	wie oft versucht	Resultat			
		s. gut	gut	?	neg.
1. Desensibilisierungen	8mal	1	3	0	4
2. Calcium-Sandoz	16mal	3	4	5	4
3. Ephetonin, Efrodal.	11mal	0	5	5	1
4. Promucin-Siegfried.	7mal	0	2	4	1
5. Adrianol-Emulsion.	2mal	0	1	0	1
6. Gencydo-Weleda.	4mal	0	1	3	0
7. Coranthen-Würz	4mal	1	1	2	0

Diverse (Bellafolin, Brom, Thiocalcium, Viperin, Helvirol, Pohoöl etc.) wurden je 1mal versucht mit vorwiegend zweifelhaftem Erfolg.

Zur Desensibilisierung wurden verschiedene Methoden herangezogen, ohne daß sich aus der kleinen Zahl der Fälle irgendwelche Schlüsse ziehen lassen.

Mit der Kalziumbehandlung sollte womöglich im Februar begonnen werden. Es wird dann in der folgenden Heufieberperiode eine gewisse Anti-Allergisierung des Körpers erreicht. Die Symptome verschwinden jedoch nicht völlig, im Anfall wird mit Vorteil das Kalziumglukonat noch intravenös appliziert. Der Wert eines gut wirkenden, symptomatischen Mittels ist auch bei Personen, die mit Kalzium vorbehandelt wurden, keineswegs zu unterschätzen.

Die lokale Promucin-Anwendung (wäßrige Ephedrinlösung mit Gomenolöl) bewirkt nach verschiedenen Angaben mitunter eine Reizung. Die Nasenatmung wird wohl für einige Zeit erleichtert, jedoch entsteht ein Kitzelgefühl, das eine Hypersekretion hervorruft. Ueberdies besteht der Nachteil des Mittels darin, daß es für die Anwendung in den Konjunktiven nicht geeignet ist, da es eine Mydriasis der Pupillen bewirkt, die die bereits vorhandene Blendung noch verstärkt. Promucin in Salbenform hat den Nachteil aller Salben: sie hat einen starken Fremdkörperreiz zur Folge. Dadurch wird zuweilen eine momentan einsetzende, heftige Sekretion hervorgerufen, wodurch die Salbe sofort wieder aus der Nase ausgeschwemmt wird. Dies geschieht, bevor überhaupt die wirksamen Bestandteile zur Resorption gelangen können. Eine Salbe kann auch kaum in die engsten Partien der stark angeschwollenen Mukosa eindringen. Aus diesen Gründen ist meines Erachtens jede Salbe zur Heuschnupfenbehandlung ungeeignet.

Adrianol-Emulsion besitzt weniger ausgeprägt dieselben Nachteile wie Salben; auch sie ruft einen Fremdkörperreiz hervor. Sicher gelangt nur der geringste Teil des dem Adrenalin nahe verwandten Adrianol in die Schleimhaut. Bei nicht zu heftigem Heuschnupfen ist es jedoch möglich, mit der Emulsion eine Abschwellung der Mukosa zu erreichen.

Gencydo ist eine Mischung von Borsäure, Quittensaft, Zitronensäure und Glyzerin.

Coranthen besteht aus Ephedrin, Pantocain, Zinc. sulf., einem Konservierungsmittel und isotonischer Lösung. Es wird ihm neben einer guten Reinigungskraft eine günstige betäubende Wirkung nachgerühmt.

Ergebnisse der Privinbehandlung

A. Anwendung in der Nase:

1. Wirkungseintritt:
   sofort in 21 Fällen,
   bis 5 Minuten in 7 Fällen,
   bis 15 Minuten in 5 Fällen,
   bis 30 Minuten in 1 Fall.
2. Wirkungsdauer:
   bis 2 Std. in 12 Fällen,
   3—4 Std. in 15 Fällen,
   5—6 Std. in 5 Fällen.
3. Abschwellende Wirkung auf die Mukosa und Befreiung der behinderten Nasenatmung:
   stark: 29mal mäßig: 4mal schwach: 0mal
4. Einschränkung der Sekretion:
   stark: 8mal mäßig: 22mal schwach: 3mal.
5. Niesreiz:
   gebessert in 23 Fällen,
   unverändert in 1 Fall.
6. Völlige Beschwerdefreiheit erreichten 11 Personen.
   Deutliche Linderung erreichten 22 Personen.
7. Gebesserten bis guten Schlaf meldeten 20 Personen.
8. Nebenerscheinungen, in je 1 Fall:
   gesteigerte Sekretion nach der Applikation,
   gesteigerte Sekretion nach Abklingen der Wirkung,
   verstärkter Reiz in der Nase nach Abklingen der Wirkung.

B. Anwendung in der Konjunktiva:

1. Wirkungseintritt:
   sofort in 17 Fällen,
   in 3— 5 Minuten in 9 Fällen,
   in 10—20 Minuten in 2 Fällen.
2. Wirkungsdauer:
   bis zu 3 Std. in 9 Fällen,
   3—6 Std. in 18 Fällen,
   1 Tag in 1 Fall.
3. Wirkungsintensität:
   gut bis sehr gut 24mal,
   mäßig 1mal,
   zu schwach 3mal.
4. Verhinderung des Verklebens der Augen nachts:
   gebessert bis gut 16mal.
5. Nebenerscheinung in 1 Fall:
   beim Lesen Verschwimmen der Buchstaben nach längerer Anwendung.

C. Allgemeine Wirkung:

1. Allgemeinbefinden nach der Anwendung:
   bedeutend gebessert bis gut 19mal,
   etwas gebessert 3mal,
   unverändert 3mal.
2. Allgemeine Besserung nach einigen Behandlungstagen:
   bejaht 10mal,
   verneint 12mal.

D. Beurteilung des Erfolges:

Im Vergleich zu ihrer bisherigen Therapie melden:	
einen bedeutenden Fortschritt	16 Personen,
eine klare Verbesserung	11 Personen,
im Urteil nicht entschieden	4 Personen,
der Fortschritt wird verneint durch	3 Personen.

Der Wirkungseintritt in der Nase ist um so rascher, je schneller der gefäßaktive Stoff in die Schleimhaut eindringt. Bei freier Nasenatmung wird sich bei richtiger Instillation die Flüssigkeit rasch über die Schleimhaut verteilen, bei starker Schwellung der Mukosa ist es hingegen unter Umständen gar nicht möglich, die Flüssigkeit in die Nase aufzuschnupfen. Auch mit allen Reinigungsversuchen kann häufig die Nasenatmung nicht befreit werden. Im Gegenteil, durch das häufige Schneuzen wird ein mechanischer Reiz gesetzt, der die Sekretion noch verstärkt. In diesem Fall hilft nur noch eine etwas mühsame Methode: bei stark nach rückwärts gebeugtem Kopf träufelt man Privin in die Nase und wartet. Durch die Abschwellung der Mukosa bahnt sich die Substanz ihren Weg und arbeitet sich durch die Nase hindurch. Hat sie sich durchgearbeitet, was etwa 5 Min. dauert, so ist die Nasenatmung frei.

Die Dauer der Privinwirkung ist abhängig von der Intensität des Pollenreizes, sie ist daher bei jedem Individuum starken Schwankungen unterworfen. Immerhin ist auch der Reiz der Allergene nicht zu jeder Tageszeit von gleicher Intensität, so daß in den meisten Fällen eine ca. 4—5malige Behandlung genügen sollte, um sich den ganzen Tag über unter Privinwirkung zu halten. Dann ist noch die Tatsache zu berücksichtigen, daß nicht an allen Tagen Pollenreiz verspürt wird. Da auch die Intensität der Privinwirkung stark von der individuellen Pollenempfindlichkeit abhängt, sind die Verschiedenheiten der Resultate (vgl. oben) leicht zu erklären.

Ich selbst habe z. B. an einem der „verhaßten" windigen Schönwettertage eine Wirkung von knapp einer Stunde beobachtet, an einem weniger schlimmen Tag eine solche von 5 Stunden. Es ist daher unmöglich, hier absolut gültige Zahlen anzugeben.

Bei der Wirkungsqualität muß unterschieden werden zwischen derjenigen, die zur Abschwellung der Mukosa führt, und derjenigen, die die wäßrige Sekretion der Schleimdrüsen einschränkt. Beide Wirkungen werden durch die starken, gefäßkontrahierenden Eigenschaften des Privin zu erreichen versucht. Tatsächlich tritt in der Ueberzahl der Fälle sofort eine hochgradige Abschwellung der Mukosa ein. Diese Wirkung ist hervorragend und mit keinem mir bekannten Mittel so rasch und gut zu erreichen. Meine Versuchspersonen urteilen gleich. Auch bei vollkommen luftundurchlässiger Nase läßt sich nach weiter oben beschriebener Methode unter allen

Umständen eine freie Durchgängigkeit erzielen. Man erreicht dasselbe mit Privin-getränkten Tampons. Nach der eingetretenen Wirkung sehen die vorher geschwollenen Muscheln wie skelettiert aus. Man bekommt ein Gefühl der Trockenheit, die Einatmungsluft wird im ersten Moment direkt als kalt empfunden.

Die sekretionseinschränkende Wirkung ist im ganzen wenig befriedigend. Gewiß wird momentan durch die starke Gefäßkontraktion die Zufuhr der wäßrigen Flüssigkeit, die im Anfall aus der Nase wie aus einem Brunnen zu rinnen pflegt, eingeschränkt. Bei nicht zu starkem Pollenreiz genügt diese Wirkung im allgemeinen; ist jedoch der Reiz ein sehr heftiger, so beginnt die Nase oft schon 15 Minuten nach der Privin-Applikation wieder in alter Frische zu tropfen, während die Nasenatmung noch längere Zeit völlig frei bleibt. Diese Beobachtung wurde mir von vielen Personen bestätigt. Es könnte versucht werden, die sekretionseinschränkende Wirkung durch Zusatz von ätherischen Oelen zu verstärken, jedoch haben die Versuche bisher zu keinen brauchbaren Resultaten geführt.

Die starke wäßrige Sekretion ist als eine Form der Vagotonie aufzufassen; es ließe sich daher durch Dämpfung des Vagus eine Einschränkung erzielen, z. B. durch Zusatz von Bellafolin zur Privinlösung im Verhältnis 1 : 10. Systematische Untersuchungen wurden hierüber nicht angestellt. Für die Anwendung in den Konjunktiven käme aber eine solche Mischung nicht in Betracht, da sie eine starke Mydriasis erzeugt.

Daß der Niesreiz gebessert werden konnte, verwundert nicht, da eine für Reize fast unempfindliche, anaemische Mukosa auch weniger Möglichkeiten hat, den Niesreflex auszulösen. Wer die Allergiker kennt, die oft 5 und mehrmal hintereinander niesen müssen, wird verstehen, daß diese Wirkung zur Behebung der Beschwerden nicht unwichtig ist. Es ist fraglich, ob ein schwerer Allergiker unter ungünstigen Verhältnissen eine vollständige Beschwerdefreiheit erzielen kann. Auch wenn durch die Behandlung eine bedeutende Linderung im Vergleich zum unbehandelten Zustand erreicht werden kann, fühlt sich der Pollenallergiker doch nie so frei wie z. B. im Herbst. Immerhin bedeutet eine weitgehende Befreiung von den Beschwerden einen großen Fortschritt.

Die Verbesserung des Schlafes bedeutet für manchen Heufieberkranken eine Erleichterung. Auch wenn er bei geschlossenen Fenstern schläft, findet er dennoch während Wochen keinen völlig ruhigen Schlaf. Die Mundatmung, die Ansammlung des Sekretes in der Nase, das Kitzeln im Rachen und das Verkleben der Augen verhindern ein ungestörtes Schlafen. Durch die prophylaktische Privinbehandlung vor dem Zubettegehen konnten viele meiner Versuchspersonen die Nasenatmung während der ganzen Nacht freihalten.

Die Nebenerscheinungen sind praktisch ohne Bedeutung: eine Sekretionssteigerung direkt nach dem Einträufeln kann als Fremdkörperreiz gedeutet werden, der aber beim Privin sehr gering ist. Eine reaktive Hyperaemie wurde beim Privin nicht beobachtet. Ob die Sekretion nach Abklingen der Wirkung etwas stärker ist als vorher, läßt sich schwer beurteilen, da der Heufieberreiz oft von Stunde zu Stunde wechselt. Ueberdies haben fast alle Befragten diesen verstärkten Reiz verneint.

Zur Bekämpfung der Heufieberkonjunktivitis lauten die Ergebnisse meiner Untersuchung sehr günstig. Die Abschwellung der Bindehaut, der Rückgang der Injektion, das Sistieren des Tränenflusses und des heftigen Brennens und Juckens der Augen tritt übereinstimmend sehr rasch ein. Die Lösung verteilt sich gut und gleichmäßig und kommt sofort am Orte der Applikation zur Wirkung. Durch Zufügen eines Anaesthetikums könnte das Brennen noch wirksamer beseitigt werden (z. B. Percain. hydrochl. 0,01 zu 10 ccm Privinlösung). Die Dauer der Wirkung ist lang und ihre Intensität ausgezeichnet. Hier ist tatsächlich auch bei ungünstigen Witterungsverhältnissen eine völlige Beschwerdefreiheit zu erreichen. Auch vor dem Schlafengehen haben viele meiner Patienten die Konjunktiven vorbehandelt und damit das Verkleben der Augen während der Nacht verhindert. Die Anwendung in den Augen vor Auto-, Velo- oder Bahnfahrten wird als sehr angenehm gerühmt. Ich konnte z. B. nach entsprechender Vorbehandlung bei schönem Wetter mit dem Velo ohne Schutzbrille durch blühende Wiesen fahren, ohne das geringste zu spüren. Diese Wirkung hängt viel weniger von der Stärke des Pollenreizes ab als diejenige der Nase.

Als Nebenerscheinung ist mir ein Verschwimmen der Buchstaben nach langer Anwendung gemeldet worden. Möglicherweise handelt es sich um eine leichte Mydriasis. Mir selbst gelang es nicht, nach intensivster einseitiger Anwendung von Privin eine Pupillendifferenz zu beobachten.

Das Allgemeinbefinden der Großzahl meiner Versuchspersonen hat sich nach der Behandlung bedeutend gebessert. Da es vor allem die sehr lästigen Symptome der Nase und der Konjunktiven sind, die das Befinden in hohem Maße zu beeinträchtigen vermögen, sind diese Angaben eine Bestätigung der symptomatischen Wirksamkeit der Behandlung. Eine allgemeine Besserung nach einigen Behandlungstagen kann dadurch erklärt werden, daß man durch das Verschwinden der Symptome allgemein beruhigt wird. Das gestörte vegetative Gleichgewicht wird wiederhergestellt, womit sich das Befinden erheblich bessern kann. Für eine erfolgreiche Heufiebertherapie ist es von grundsätzlicher Wichtigkeit,

daß durch sie das Allgemeinbefinden und die Arbeitslust gebessert werden. 4—8 Wochen jährlich ist der Pollenallergiker in reduziertem Zustand. Wenn es durch eine einfache Behandlung möglich wird, die Blütenperiode erträglich zu gestalten, so bedeutet dies einen großen Gewinn.

Die Ueberzahl meiner Versuchspersonen sehen in der Privinbehandlung ihres Heufiebers einen Fortschritt gegenüber ihrer bisherigen Therapie. Von den drei Personen, die diesen Fortschritt verneinen, ist die eine mit Erfolg desensibilisiert, eine weitere bevorzugt im Anfall intravenöse Injektionen von Calcium-Sandoz, die dritte endlich zieht die Behandlung mit Coranthen vor.

Als Hauptvorteile der Privinbehandlung wurden angegeben, daß die Wirkung auf Nase und Auge fast schlagartig eintritt und sich in den meisten Fällen eine weitgehende Beschwerdefreiheit erreichen läßt. Kein anderes Mittel vermag die Nasenatmung so vollkommen zu befreien. Die oft sehr heftigen Augensymptome verschwinden fast vollständig. Es wird das Allgemeinbefinden durch diese Wirkungen deutlich gehoben. Es ist keinerlei Vorbehandlung notwendig, und die Anwendung des Mittels ist einfach. Es wurde auch als vorteilhaft hervorgehoben, daß Privin ausschließlich am Orte der Symptome wirke und nicht über den Umweg des ganzen Körpers wie die peroral zugeführten vegetativen Pharmaka. Schließlich wurden unangenehme und schädliche Nebenwirkungen auch nach wochenlanger Anwendung nicht beobachtet, womit wir die Angaben von *Hild* (14) bestätigen können. Das Mittel ist bei der überwiegenden Zahl der befragten Pollenallergiker wirksam. Den weiter oben aufgestellten Forderungen, denen ein symptomatisch wirksames Heuschnupfenmittel zu genügen habe, entspricht nach diesen Resultaten Privin in hohem Maße.

Als Hauptnachteil wird die zu schwache Einschränkung der Nasensekretion empfunden. Wenn es gelingen sollte, diese Wirkungskomponente noch zu verstärken, müßte Privin als ein in jeder Hinsicht wirksames symptomatisches Heufiebermittel gelten. Bei sehr starkem Antigenreiz ist die Wirkung oft nur kurz, hingegen wäre es nicht angezeigt, deshalb eine stärkere Konzentration zu verwenden, da eine solche nach den Untersuchungen von *Hild* (14) bereits unangenehme Nebenwirkungen erzeugen kann (Druckgefühl im Kopf, Magenbeschwerden beim Herunterschlucken der Flüssigkeit). Bei starkem Reiz ist vielmehr eine häufigere Anwendung des Mittels indiziert.

Zusammenfassung

Auf der Suche nach einer verbesserten symptomatischen Therapie des Heufiebers werden an 34 Pollenallergikern systematische

Untersuchungen mit dem gefäßaktiven Imidazolderivat „Privin" beschrieben. Das Mittel bringt nach lokaler Applikation in der Nase und Conjunctiva fast sofort eine bedeutende Linderung der Beschwerden, die längere Zeit anhält. Frei von unangenehmen Nebenwirkungen, genügt das Mittel weitgehend den Forderungen, die an ein symptomatisch wirkendes Heufiebermittel gestellt werden müssen. Im Vergleich zu den bisher üblichen Behandlungsmethoden stellt nach den beschriebenen Ergebnissen die Privintherapie in mancher Hinsicht einen Fortschritt dar. Es kann daher, auf Grund dieser Resultate, Privin zur Behandlung des Heuschnupfens empfohlen werden.

1. *Babel:* Schweiz. med. Wschr. **71,** 561 (1941). — 2. *Baer:* Mschr. Ohrenhk. **75,** 10 (1941). — 3. *Berger* und *Hansen:* Allergie. Thieme, Leipzig 1940. — *Bozzola:* Zbl. Otorhinolar. **28,** 185 (1937). — 5. *Boehringer & Co.:* Die ungelösten Rätsel beim Heuschnupfen. — 6. *Ertl:* Zbl. Otorhinolar. **29,** 49 (1937). — 7. *Francke:* Therapeut. Ber. d. Firma Bayer **1928,** 8. — 8. *de Gunten:* Schweiz. med. Wschr. **71,** 958 (1941). — 9. *Hanhart:* Dtsch. med. Wschr. **60,** 1110, 1163 (1934); **62,** 2006 (1936). — 10. *Hansen-Rost-Dekker:* Praktikum der allerg. Krankheiten. Montana-Verlag, Horw-Luzern 1930. — 11. *Hartmann:* Schweiz. med. Wschr. **67,** 999 (1937). — 12. *Hartmann:* Schweiz. med. Wschr. **68,** 1233 (1938). — 13. *Heim:* Arch. exper. Path. (D.) **196,** 51 (1940). — 14. *Hild:* Schweiz. med. Wschr. **71,** 557 (1941). — 15. *Hoff:* Dtsch. med. Wschr. **67,** 417 (1941). — 16. *Kallos:* Erg. Hyg. **19,** 178 (1937). — 17. *Kämmerer:* Allergische Diathese und allergische Krankheiten. Bergmann, München 1934. — 18. *Klinge:* Dtsch. med. Wschr. **62,** 209 (1936). — 19. *Lenormont:* Zbl. Otorhinolar. **23,** 272 (1934). — 20. *Lüscher:* Schweiz. med. Wschr. **72,** 432 (1942). — 21. *Meier* und *Müller:* Schweiz. med. Wschr. **71,** 554 (1941). — 22. *Preßburger:* Schweiz. med. Wschr. **72,** 469 (1942). — 23. *Rößle:* Wien. med. Wschr. **1932,** 609. — 24. *Sandoz A. G.:* Wissenschaftl. Mitt. **1942,** 10. — 25. *Spichtin:* Praxis (Schwz.) **1936,** 75. — 26. *Storm van Leeuwen:* Allergische Krankheiten. Springer, Berlin 1936. — 27. *Undritz:* Die Therapie der allergischen Krankheiten. In Kallos: Fortschritte der Allergielehre. Karger, Basel 1939, 352. — 28. *Urbach:* Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Maudrich, Wien 1935. — 29. *Urbach:* Das Heufieber und seine Behandlung. Maudrich, Wien 1937. — 30. *Wirtz:* Folia otolar., Int. Zbl. f. Ohrenheilkunde **38,** 97 (1934).